

La protonthérapie : une technique d'irradiation méconnue

Loïc FEUVRET, Georges NOËL

Centre de protonthérapie d'Orsay (CPO)
BP 65

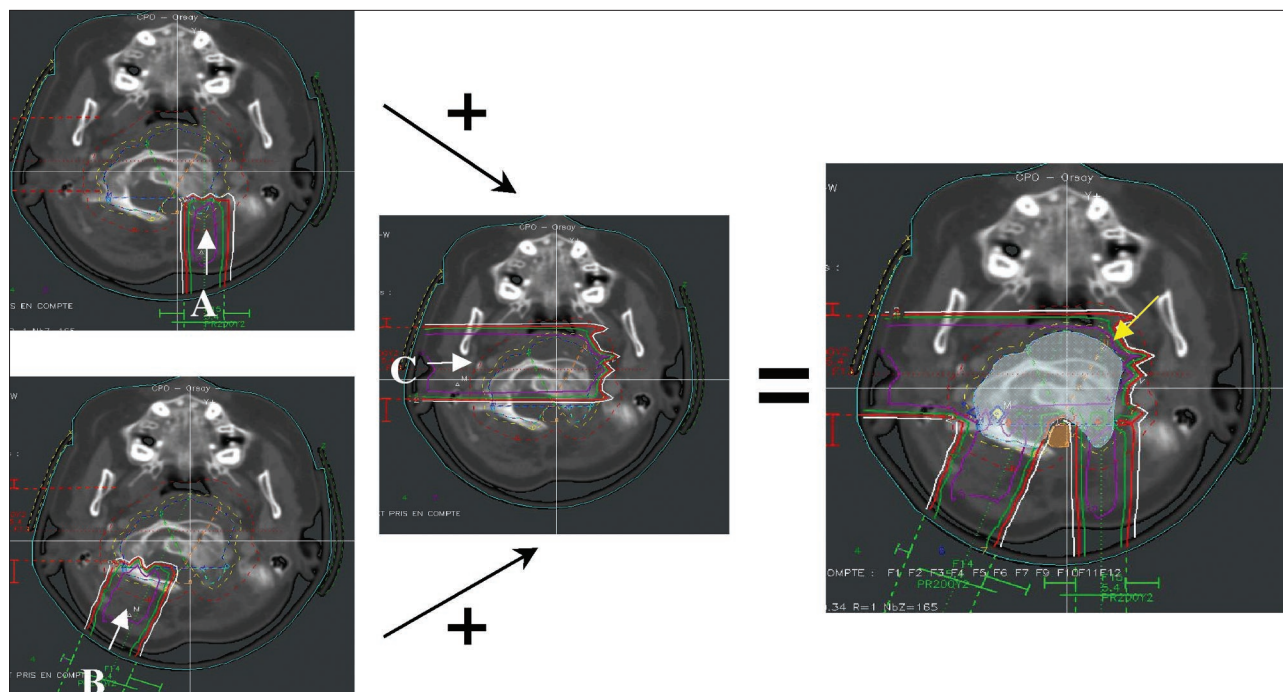
91402 Orsay Cedex
feuvret@ipno.in2p3.fr

Depuis le début du xx^e siècle, les radiations ionisantes sont utilisées pour le traitement des tumeurs malignes. Elles constituent, avec la chirurgie et les traitements généraux (chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie...), le trépied thérapeutique de la cancérologie. La radiothérapie consiste en la destruction non spécifique, par atteinte de l'acide désoxyribonucléique (ADN), des cellules tumorales ou non, traversées par les radiations ionisantes. En radiothérapie classique (la plus répandue), on utilise soit des électrons (particules chargées négativement produites par des radioéléments comme le phosphore³² ou par des accélérateurs linéaires de particules), soit des photons (ondes électromagnétiques sans masse ni charge) de type γ (provenant de la désintégration naturelle de radioéléments comme le cobalt⁶⁰ ou l'iridium¹⁹²) ou de type X (produits en « bombardant » des atomes de tungstène avec des électrons dans un accélérateur de particules). Le nombre de cellules tuées augmente avec la dose totale absorbée. On peut donc, en théorie, stériliser toute tumeur en l'irradiant à une dose suffisante. Cependant, les photons et les électrons ont des propriétés balistiques « imprécises ». Leur forte diffusion dans les tissus traversés empêchent parfois de délivrer des doses tumoricides sans léser les tissus sains de voisinage. De nombreux organes (moelle épinière, poumons, reins, etc.) ont en effet une dose maximale tolérable à ne pas dépasser, sous peine d'entraîner des effets secondaires gravissimes (myélite radique par exemple). D'où le rêve de tout radiothérapeute de posséder une technique d'irradiation répondant au cahier des charges suivant : « 100 % d'efficacité, 0 % de toxicité ». Le fractionnement de la dose totale en plusieurs séances fut le premier moyen utilisé pour diminuer la toxicité. En effet, il permet aux cellules saines irradiées de réparer les lésions sublétales de leur ADN. Malgré cela, certaines tumeurs ne peuvent être efficacement irradiées sans entraîner un risque de forte morbidité. La

protonthérapie constitue une alternative séduisante aux inconvénients de la radiothérapie classique. Les protons sont des particules chargées positivement qui, avec les neutrons et les électrons, constituent le noyau atomique. Il est possible de les isoler, de les accélérer puis de les diriger avec une grande précision dans la tumeur d'un patient grâce à un accélérateur de particules appelé cyclotron ou synchrocyclotron. L'effet biologique antitumoral des protons est approximativement identique à celui des photons et des électrons et ce sont leurs propriétés physiques qui confèrent leur spécificité et avantages : 1. en raison de leur masse élevée, ils diffusent très faiblement latéralement en dehors du faisceau (pénombre latérale étroite); 2. au fur et à mesure de leur pénétration dans le corps humain, ils déposent une quantité croissante d'énergie puis s'arrêtent brutalement (fin de trajectoire sous forme de pic de Bragg). Ainsi, en accolant l'extrémité distale d'un faisceau à la partie latérale d'un autre faisceau sans qu'il y ait de recouvrement, c'est-à-dire d'addition de doses, un organe noble fragile adjacent à la tumeur peut être entièrement contourné par le rayonnement (v. figure). Grâce à une immobilisation du malade et à des techniques de repérages anatomiques combinant la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), il est alors possible de réaliser une conformation en 3 dimensions de la dose à la tumeur avec une précision de l'ordre du millimètre et du degré d'angle.¹ L'utilisation des protons permet donc, par rapport aux photons et aux électrons, de réduire le volume de tissus sains irradiés tout en assurant une irradiation optimale de la tumeur. Elle assure ainsi une destruction tumorale tellement précise qu'on pourrait aisément la comparer à un véritable geste chirurgical.

La protonthérapie nécessite des infrastructures volumineuses et coûteuses. Une trentaine de centres dans le monde sont équipés de synchrocyclotrons ou cyclotrons à usage médical. Deux sont situés en France : au centre de lutte contre le cancer de Nice (Alpes-Maritimes) (avec 250 patients traités par an) et dans le campus universitaire d'Orsay (Essonne). Actuellement, le Centre de protonthérapie d'Orsay est le leader européen en terme d'activité et se situe au 3^e rang mondial avec 320 patients traités par an.

Devant la rareté des installations et la lourdeur de la procédure de traitement (mise en place sous anesthésie locale



Représentation graphique de la répartition de la dose (dosimétrie) sur des coupes tomodensitométriques crâniennes de même niveau pour une tumeur (zone bleutée transparente) refoulant la jonction moelle épinière-tronc cérébral (zone orangée transparente). La dose maximale tolérée par ces organes nobles est inférieure à celle nécessaire pour traiter la tumeur. Par conséquent, le traitement de la tumeur est réalisé par l'accolement (patch) de 3 faisceaux A, B, C (flèches blanches) de protons permettant d'inclure la tumeur dans l'isodose violette (flèche jaune), représentant la dose thérapeutique nécessaire, tout en évitant la jonction moelle épinière-tronc cérébral qui sera ainsi protégée. Cet aspect « sculptural » de la distribution de dose est obtenu grâce aux caractéristiques physiques des protons.

de repères métalliques dans la voûte crânienne ou anesthésie générale pour les repères péri-oculaires; immobilisation prolongée; centrage long et complexe; anesthésie générale pour les enfants de moins de 5 ans...), il est essentiel de traiter en priorité les tumeurs situées à proximité d'organes fragiles et pour lesquelles une augmentation majeure de la dose d'irradiation apporte un bénéfice indubitable. Les indications consensuelles de la protonthérapie sont à ce jour : les mélanomes oculaires, les chondrosarcomes et les chordomes de la base du crâne et du rachis cervical haut. Il existe 2 autres situations cliniques où la protonthérapie paraît diminuer de façon appréciable la toxicité à moyen et long terme des radiations ionisantes sur les tissus sains : les tumeurs bénignes (méningiomes) et les tumeurs pédiatriques avec une réduction potentielle du nombre de cancers radio-induits.^{2,3} La protonthérapie est une technique de haute précision ayant une place prépondérante théorique (puisque les infrastructures sont rares) au sein d'un arsenal thérapeutique en pleine évolution, grâce à l'apparition de nouvelles méthodes d'irradiation (radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, modulation d'intensité). À ce jour, en France, la protonthérapie est donc retenue en routine dans certaines indications.

Pour les *mélanomes oculaires*, l'indication de la protonthérapie est majeure (tumeurs situées en arrière ou à cheval sur l'équateur; antérieures et volumineuses). Il s'agit

d'un des résultats les plus favorables obtenus avec la radiothérapie car malgré la nature radiorésistante des mélanomes, la proportion de contrôle local est de 95 % à 10 ans.^{4,5} Les *chordomes* et les *chondrosarcomes* de la base du crâne et du rachis cervical se développent à proximité d'organes à risques de complications (moelle épinière, tronc cérébral, chiasma et nerfs optiques, etc.). Pour ces tumeurs à malignité principalement locale, une augmentation de dose permet d'améliorer formidablement le succès thérapeutique avec des taux de rémission tumorale à 5 ans de l'ordre de 82 % alors que ceux de la chirurgie et de la radiothérapie classique sont de 17 à 33 %.^{6,7} Pour les *tumeurs de l'enfant*, en particulier cérébrales, les indications sont peu étendues pour de multiples raisons : faible nombre d'installations dans le monde, absence de coïncidence géographique entre les centres de cancérologie pédiatrique et de protonthérapie, préparation et réalisation quotidienne fastidieuses en raison de la précision exigée.⁸ Enfin pour les *méningiomes*, l'indication est encore controversée, car l'intérêt de l'augmentation de dose et de l'épargne tissulaire cérébrale n'a pas encore été clairement montrée.⁹

La protonthérapie est une technique d'irradiation plus précise et moins toxique que la radiothérapie standard, qui a une place indiscutable et primordiale dans le traitement des tumeurs malignes. Un récent avis du Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques

(CEDIT) de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris conclut que la thérapeutique par protons a fait la preuve de son efficacité dans les mélanomes de l'œil, les chordomes et les chondrosarcomes de la base du crâne. Cependant, cette technique est encore méconnue car l'incidence des cancers nommés ci-dessus est faible. Les 2 centres français sont saturés et l'ouverture de nouveaux centres permettraient de traiter plus de malades. Dans l'avenir, l'utilisation de techniques d'anesthésie générale ou neuro-analgésie permettrait de traiter des enfants de moins de 5 ans. La protonthérapie pourrait prochainement trouver de nouvelles indications si des « bras isocentriques » étaient installés. Leur mobilité autoriserait, en effet, l'irradiation de parties du corps que l'on ne peut pas traiter aujourd'hui (rachis, prostate...). L'acquisition de ces nouvelles techniques confirmerait la place de la protonthérapie française dans le monde, à condition que les moyens économiques proposés soient adaptés. ■

RÉFÉRENCES

1. Chu WT, Ludewigt BA, Renner TR. Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams. *Rev Sci Instrum* 1993; 64: 2055-122.
2. Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 824-9.
3. Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G *et al.* A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999; 51: 257-71.
4. Egger E, Schalenbourg A, Zografos L *et al.* Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 138-47.
5. Lumbroso L, Levy C, Plancher C *et al.* Results of proton beam irradiation for treatment of choroidal melanoma. *J Fr Ophtalmol* 2002; 25: 290-7.
6. Austin JP, Urie MM, Cardenosa G, Munzenrider JE. Probable causes of recurrence in patients with chordoma and chondrosarcoma of the base of skull and cervical spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 439-44.
7. Noel G, Habrand JL, Mammar H *et al.* Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the Centre de protonthérapie d'Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 392-8.
8. Noel G, Habrand JL, Helfre S *et al.* Proton beam therapy in the management of central nervous tumors in childhood: the preliminary experience of the Centre de protonthérapie d'Orsay. *Med Pediatr Oncol* 2003; sous presse.
9. Noel G, Habrand JL, Mammar H *et al.* Highly conformal therapy using proton component in the management of meningioma: preliminary experience of the Centre de protonthérapie d'Orsay. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 480-5.

11 et 12 octobre 2003
Cap 15, Paris 15^e

2^{es} Journées Nationales de Médecine Générale

*de La Revue du Praticien-
Médecine Générale*

Ces journées marquent

l'avènement de la médecine
générale comme spécialité.

Elles ont un double objectif :

- proposer une formation
médicale originale adaptée à
l'exercice quotidien généraliste ;
- promouvoir la médecine
générale dans sa spécificité
et sa diversité.

Avec la participation du CNGE,
de FORM-UNOF, de l'ACFM, de MG FORM,
de la SFMG, de la SFTG, de l'AMI FORM,
du Groupe Repère, d'IFED-MG,
de la Société médicale Balint
et la collaboration de la Fédération
des amicales des médecins de Paris
et de l'ISNAR.



Manifestation soutenue par :

